



Title	脳機能障害改善作用を有するキナゾリン誘導体の合成と構造活性相関に関する研究
Author(s)	堀, 学
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37627
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について〈/a〉をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

【3】

氏名・(本籍)	ほり 堀	まなぶ 学
学位の種類	薬	学 博 士
学位記番号	第	9 5 1 0 号
学位授与の日付	平成 3 年 2 月 15 日	
学位授与の要件	学位規則第 5 条の第 2 項該当	
学位論文題目	脳機能障害改善作用を有するキナゾリン誘導体の合成と構造活性相 関に関する研究	
論文審査委員	(主査) 教授 北川 勲	(副査) 教授 今西 武 教授 岩田 宙造 教授 冨田 研一

論 文 内 容 の 要 旨

老人性痴呆は、患者数の急激な増加と特異な行動様式から大きな社会問題になっている。既に痴呆の治療を目的にいくつかの薬物（向知薬）が開発されているが、痴呆の中核症状である記憶-認識障害に対してまだまだ作用が弱いといわれ、作用のより強い向知薬が望まれている。理想的な向知薬の活性要件としては、抗健忘作用、抗けいれん作用および抗ハイポキシア作用を併せもつことがあげられているが、現在のところ全ての作用を併せもつような化合物は報告されていない。筆者は、2-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-phenoxyquinazoline (5)が強い抗けいれん作用と弱いながらも抗ハイポキシア作用を併せ持つことを見出し、その周辺化合物のなかにさらに抗健忘作用を併せ持つ化合物を見出すことを期待し、理想的な向知薬の探索研究に着手した。研究方針としては、活性強度を定量的に扱うことができる抗けいれん作用を指標にまず化合物を合成する。その際、定量的構造活性相関(QSAR)を検討し、最も高い活性を示す一群を特定する。次に、合成した化合物について抗ハイポキシア作用および抗健忘作用を評価する。活性が認められた場合、さらに誘導体を追加し、各々の活性の発現および作用増強に必須の条件を検討する。最終的に、これら3つの活性をバランス良く有する化合物をデザインし、そのなかから向知薬として最も有望な化合物を選択する。

まず、4-phenoxy-2-(1-piperazinyl)quinazoline 骨格に固定し、piperazine 環の 4 位の置換基の変換および 4-phenoxy 基あるいは quinazoline 環上に置換基を導入した化合物を合成し、各薬理作用を評価した。その結果、多くの誘導体が既存薬に匹敵する強い抗けいれん作用を示し、強い作用の発現に (1) piperazine 環の 4 位が低級 alkyl 基であること、(2) quinazoline 環に置換基を有さないことが必須であることが分かった。また、4-phenoxy 基上の置換基について QSAR を検討し、活性強度が置換基の

疎水性とパラボリックな関係にあり、3-methoxy 体および無置換体は、系列の化合物のなかで最も活性の高い一群に属していることが分かった。一方、ほとんどの誘導体が弱い抗ハイポキシア作用しか示さず、抗健忘作用を有する化合物も見い出せなかった。したがって、4-phenoxy-2-(1-piperazinyl) quinazoline 誘導体のなかに理想的な向知薬は期待出来ないことが分かった。

次に、4-alkoxy-2-(1-piperazinyl) quinazoline 誘導体を合成し、各薬理作用を評価した。その結果、既存薬のなかで最も活性の高い phenytoin に匹敵する強い抗けいれん作用を示す化合物がいくつか見い出された。QSAR解析を行なった結果、(1) 活性強度が分子全体の疎水性 ($\log P$) とパラボリックな関係にあること、(2) quinazoline 環の4位の置換基には立体的な制約があること等が示唆され、最も活性の高い一群が合成済みであることが分かった。抗けいれん作用が認められた化合物について抗ハイポキシア作用を評価したところ、多くの化合物が強い作用を示し、薬理学的な意味は不明ながら、抗ハイポキシア作用と抗けいれん作用の強度に統計上有意な相関が認められた。したがって、抗けいれん作用の高活性の条件が既に検討済みであり、抗ハイポキシア作用について活性向上を目的にさらに化合物を追加する必要がないことが分かった。さらに、代表的化合物について抗健忘作用を評価したところ、2-(4-allyl-1-piperazinyl)-4-pentyloxyquinazoline (41) をはじめ、3化合物に有意な活性が認められた。定性的な構造活性相関の検討から、活性発現の要件として(1) 2-(1-piperazinyl) 基の4位に allyl 基を有すること、(2) quinazoline 環の4位には立体的な制約があり、直鎖の alkoxy 基を有することが推察された。

4-Alkoxy-2-(1-piperazinyl) quinazoline 誘導体のなかに、向知薬の要件を満たす化合物の存在が確認された。しかし、一連の化合物は抗けいれん作用を指標に合成したものであり、2-(1-piperazinyl) 基の4位に allyl 基を有する化合物の合成例は少なく、化合物をさらに追加し、活性発現の要件を検討することにした。合成目的化合物としては、最も強い抗健忘作用を示した化合物41の構造を中心に、pentyloxy 基、piperazine 環および quinazoline 環の変換体を選んだ。合成化合物の抗健忘作用を評価したところ、piperazine 環および quinazoline 環の変換体では piperazine 環を homopiperazine 環に変換した化合物以外に活性は認められなかった。したがって、抗健忘作用の発現に 2-(1-piperazinyl) quinazoline 骨格が必須であることが分かった。一方、quinazoline 環の4位の置換基は炭素数が5個以下の alkoxy 基に限定され、酸素原子を他のヘテロ原子に変えたり取り除いても活性は消失した。また、今回新たに抗健忘作用が認められた化合物の作用強度は、リード化合物の41より弱くなっており、活性向上を目的にさらに化合物を追加する必要がないと判断した。

最後に、抗健忘作用が認められた化合物のなかで最も抗健忘作用、抗けいれん作用および抗ハイポキシア作用が強かった化合物41と既存の向知薬 idebenone, bifemelane および aniracetam との比較を行なった。その結果、既存薬に抗けいれん作用は認められず、抗ハイポキシア作用もきわめて弱いことが確認された。また、既存薬の抗健忘作用は狭い用量範囲でしか認められず、強度も弱かった。化合物41は、全てに既存薬を上まわる作用を示し、向知薬として有望であることが分かった。

論文審査の結果の要旨

近い将来、日本での老人性痴呆の患者数は、100万人に達すると推定され、その発症の予防や治療方法の確立が強く望まれている。しかし、痴呆の治療を目的とした薬物（向知薬）の開発はこれまで充分ではない。

本論文では、2-(1-piperaziny) quinazoline 誘導体が強い抗けいれん作用と弱いながら抗ハイポキシア作用を併せもつことの発見を端緒とし、まず活性データの定量的取扱い可能な抗けいれん作用を中心に定量的構造活性相関を検討、次に抗ハイポキシア作用、さらに抗健忘作用の発現に必須の構造を検討するという手順で、2-(4-allyl-1-piperaziny)-4-pentyloxyquinazoline が、向知薬として最も有望な化合物であることを見出すに至っている。

以上の成果は、薬学博士の学位請求論文として、充分、価値あるものと認められる。